

Referințe bibliografice

1. Crișan N., Coman I., /Beneficiile adevărate ale screeningului pentru cancer prostatic/ Revista Română de Urologie, vol 6, nr 4, 2007, pag. 60-62.
2. Angheluș A., Berechet M. și coaut. /Puncția de prostată ca valoare diagnostică și supraveghere a pacienților cu cancer de prostată/ Revista Română de Urologie, vol 8, nr. 1, 2009, pag. 39-45.
3. Geovlete P., Cauni V., Muțescu R. și coaut. /Valoarea ecografiei cu reconstrucție tridimensională în diagnosticul cancerului de prostată/ Revista Română de Urologie, vol 8, 2009, pag. 35-39.
4. Sinescu I. Urologie clinică. București 2003, pag. 255-265.
5. Бухаркин Б.В. Рак предстательной железы. Материалы научно-практической конференции, Москва 2003.
6. Воробьев Н. В. Скрининг мужского населения, стандартное обследование пациентов, классификация рака предстательной железы. Практическая онкология №2 (6), 2001, стр. 8 – 15.
7. Воробьев Н.В., Алексеев Б.Я. и соавт. Комплексный анализ факторов прогноза у больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы. Онкоурология №1, 2009, стр. 56 – 62.
8. Лопаткин А.А. Руководство по урологии. Том 3. Москва, 1998.
9. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В. и соавт. Рак предстательной железы. Москва, 1999.

Rezumat

Conform datelor Cancer Registrului IO din Republica Moldova, în ultimii zece ani morbiditatea cancerului de prostată a crescut vădit, de la 4,9‰, în 2000, până la 14,5‰, în anul 2009. Această creștere este determinată de mai mulți factori și, nu în ultimul rând, de monitorizarea în ultimii ani, în țara noastră, a markerului PSA.

Summary

In the last 10 years there has been an increasing morbidity and mortality for prostate cancer. This rise is due to improved diagnosis in urology. In particular – promotion of PSA test in our country, which is a good method for early detection of prostate cancer.

METODELE DE PROFILAXIE A RECIDIVĂRII CANCERULUI SUPERFICIAL (NEINVAZIV) AL VEZICII URINARE

Andrei Tripac

IMSP Institutul Oncologic

Chimioterapia intravezicală și imunoterapia cancerului de vezică urinară. În Moldova, CVU localizat se depistează în aproximativ 50% din cazuri [11]. Ținând cont de manifestarea activă a tumorii (aproximativ 20% dintre pacienți observă simptome de cistită, 85% se adresează primar cu hematurie), această cifră este extrem de scăzută. În Europa, procesul superficial este depistat în 70-75% din cazuri, ceea ce indică gradul de instruire a societății și vigilența oncologică în practica generală a medicilor [12]. Majoritatea formelor histologice ale CVU (mai mult de 90%) sunt prezentate de cancerul urotelial. În funcție de gradul de diferențiere, tumorile se divizează în tumori cu grad înalt de diferențiere, moderat și scăzut (G1, G2, G3) [13].

Ținând cont de faptul, că majoritatea recidivelor sunt identificate pe parcursul primului an de supraveghere și fiecare tumoare ulterioară recurentă are un mare potențial de a reduce diferențierea și invazia în stratul muscular, a apărut necesitatea efectuării tratamentului suplimentar. Cercetătorii au demonstrat, că tumorile papilare noninvazive, cu grad înalt de diferențiere (pTA), au un potențial mai scăzut de progresie, decât tumorile cu grad scăzut de diferențiere, cu invazie în țesutul muscular subepitelial (pT1). Probabilitatea invaziei musculare este de 2 ori mai redusă în cazul tumorii pTa, decât în cazul tumorii pT1 și constituie 9% și 18%, respectiv. Gradul de diferențiere este, de asemenea, o caracteristică foarte importantă a tumorii. S-a demonstrat că tumorile G1 progresează în 6% din cazuri, în timp ce potențialul de progresare a tumorilor G2 e mai mare de 5 ori și constituie 30% [14]. În cazul supravegherii pacienților pe parcursul a 20 de ani, riscul de progresare a pTaG1 și pT1G3 a fost și mai mare – 14% și, respectiv, 45%, cu toate că recidivele s-au identificat în circa 50% din cazuri, indiferent de gradul de malignitate al tumorilor [15].

CVU superficial de tip Tis se depistează în 2-5% din investigații. Potrivit afirmațiilor lui D.L. Laam, acest tip de tumoare, clinic, poate fi divizat în 3 tipuri [16]. Primul tip se caracterizează prin agresivitate nesemnificativă și este reprezentat de un singur focar tumoral. Al doilea tip este reprezentat de mai multe focare tumorale, însă sunt prezente și simptomele de cistită. Al treilea tip de Tis se asociază cu alte tumori intravezicale, fapt care duce la sporirea procentului de recurență, a progresiei și a mortalității în rezultatul CVU. Riscul progresării după RTU a vezicii urinare în timpul tratamentului Tis de tipul doi constituie 54 %.

Comitetul Oncologic al Asociației Urologice Franceze a propus, ca în dependență de gradul de malignitate, CVU urotelial superficial, să fie divizat în trei grupuri (tabelul 1).

Tabelul 1

Grupa	Tipul tumorii	Riscul progresiei timp de 5 ani (%)	Riscul mortalității de cancer v.urinare timp de 10 ani (%)
Risc scăzut	Tumoare solitară Ta G1-2	7,1	4,3
Risc intermediar	Tumori multiple Ta G2 Tumoare solitară T1G2	17,4	12,8
Risc sporit	Tumoare solitară T1 G3 Tumori multiple T1	41,6	36,1

Principalele metode de profilaxie a recidivelor și, în anumite indicații, în tratamentul CVU superficial, sunt chimioterapia intravezicală (CTI), imunoterapia intravezicală (ITI), terapia fotodinamică (TFD). Preparatul ideal pentru tratamentul intravezical al CVU trebuie să combine două calități de bază: activitatea antitumorală înaltă în privința CVU urotelial și toxicitate locală și sistemică redusă. Utilizarea CTI își are originea la începutul sec. XX. Unele preparate s-au dovedit a fi ineficiente, în timp ce altele foarte toxice. În prezent, preparatele cele mai studiate și mai frecvent utilizate la CMI sunt tiofosfamida, mitomicina C, doxorubicina, epirubicina. Potrivit datelor EORTC și Consiliului de Cercetare Medicală, care au studiat eficacitatea CTI profilactice la 2244 de pacienți, s-a demonstrat că în grupul tratat prin chimioterapie, rata recidivelor s-a redus cu 14%, comparativ cu grupul de control în decurs de 2-3 ani. În cazul supravegherii pe termen lung, diferența a constituit doar 7%.

S-a observat, că CTI nu influențează asupra progresiei tumorii [17]. Rezultatele mai multor studii, care au comparat agenții chimioterapeutici între ei, nu au demonstrat superioritatea unui anumit medicament, cu excepția studiului randomizat, care a demonstrat eficacitatea înaltă și toxicitatea scăzută a epirubicinei, în comparație cu doxorubicina [18]. Oportunitatea CTI de întreținere, de asemenea, este amplu discutată. În prezent aceasta este o controversă. Utilizând chimioterapia intravezicală de întreținere, unele studii nu au indicat o diferență semnificativă în frecvența recurenței și duratei perioadei de recurență. Studiile de perspectivă randomizate au identificat un avantaj pe termen scurt a instilărilor timpurii (prima instilare se realizează nu mai târziu de 24 de ore după RTU) sau a administrării intravezicale îndelungate (6 luni sau mai mult) la începutul tratamentului, nu mai devreme de 7 zile după intervenția chirurgicală [19]. În prezent se efectuează investigarea clinică a noilor agenți intravezicali.

În prezent, unul dintre cele mai frecvent utilizate și disponibile preparate folosit pentru CTI, este doxorubicina. Potrivit datelor lui A.I. Rolevici și al. [1], în general, CTI cu doxorubicină este tolerată în mod satisfăcător. Regimul indicat a eșuat din cauza durerilor suprapubiene sau a chemărilor imperative la micțiune la 6 (43%) pacienți. Timpul instilării varia în acest caz de la 15 la 60 de minute și în mediu a constituit 45 de minute. Analiza tolerabilității tratamentului în subgrupuri a demonstrat, că acest indice nu a depins de doza de doxorubicină, dar a fost legat de durata de instilare. Astfel, frecvența finalizării timpurii a instilării, cu o durată a reacțiilor adverse de 30 min., a constituit 0%, 60 min. – 50%, 90 min. – 100% ($p = 0,007$). Trei pătrimi (6 din 8) dintre pacienți au reușit să reziste la instilarea timpurie postoperatorie cu durata de 50 min.

Tratamentul combinat al CVUFIM (cancerului de vezică urinară fără invazie musculară), utilizând RTU și instilarea unică timpurie a doxorubicinei, este realizabilă și suportabilă, indiferent de dozele preparatelor chimice și este însoțit de o cantitate admisibilă de efecte adverse. Doxorubicina în doze mari și mici a fost tolerată satisfăcător în ambele cazuri de către pacienți, fără să influențeze asupra numărului de complicații postoperatorii. Cel mai tolerat regim provizoriu de instilare a fost introducerea soluției de doxorubicină în VU timp de 30 min. Trei pătrimi (6 din 8) dintre pacienți au fost capabili să reziste la instilarea postoperatorie cu durata de 50 min. și mai mult.

Potrivit opiniei lui A.V. Zamiatin și al. [2], deficitul de influență a chimioterapiei intravezicale asupra recidivei și progresiei CVU superficial se explică prin pătrunderea insuficient de profundă a preparatului în peretele vezical, de aceea, pentru îmbunătățirea chimioterapiei intravezicale, este necesară elaborarea tehnicilor și metodelor, care ar spori penetrarea lor. Eficientizarea rezultatelor de tratare a CVU superficial poate fi așteptată în rezultatul utilizării chimiopreparatelor. În combinație cu substanțe care ar spori penetrarea și expoziția lor suficientă în țesuturi. Unul dintre aceste preparate este gelul Tizol (glicerosolvat de titan), elaborat de SRL „Olimp” (Ekaterinburg) și recomandat spre utilizare de Ministerul Sănătății al FR ca medicament. Particularitatea unică și deosebită a tizolului este capacitatea sa de a forma complexe cu medicamentele și a spori penetrarea lor în piele și în mucoasă.

Efectuând un studiu din trei grupuri de pacienți, au fost obținute următoarele rezultate: în primul grup (metoda tradițională CTI), recidivele tumorii au fost diagnosticate la 31,2% (10/31) dintre pacienți. În grupul al doilea (compoziția preparatului chimic cu soluție de Tizol 40%), recidiva bolii a fost identificată la 6,2% (2/32) dintre pacienți. În grupul de control (fără tratament adjuvant), recidiva a fost diagnosticată la 47,2%

(17/36) dintre pacienți. Efectuarea chimioterapiei intravezicale adjuvante a făcut posibilă reducerea frecvenței recidivelor cu 28% (19% față de 47,2% în grupul fără terapie intravezicală adjuvantă, $p < 0,05$). Avantajele administrării tratamentului adjuvant în grupurile studiate a constituit: în primul grup – 16% (31,2% cu CT intravezicală adjuvantă față de 47,2% în grupul fără terapia adjuvantă intravezicală); în grupul 2 – 40,9% (6,2% față de 47,2%, respectiv, $p = 0,05$) Avantajele folosirii soluției apoase Tizol 40% pentru instilarea preparatelor chimice comparativ cu metoda tradițională de terapie intravezicală 25% ($p < 0,05$).

Un interes deosebit se manifestă și pentru studiul comparativ al influenței CTI asupra tumorilor primare și recidivante. Astfel, conform datelor lui A.V. Serioghin și alt. [3], care au efectuat un studiu din 78 de pacienți, cu o perioadă de supraveghere de 36 de luni, frecvența recidivelor în primul grup (CTI) și în al doilea grup (de control) a constituit, respectiv, 37,2% (16/43) și 57,1% (20/35). La pacienții cu tumori primare, recidive s-au dezvoltat la 23% (6/26) dintre pacienții din primul grup și 47% (8/17) pacienți din al doilea grup. La pacienții cu tumori recurente, recidiva s-a dezvoltat la 58,8% (10/17) dintre pacienții din primul grup și la 66,6% (12/18) pacienți din al doilea grup. Astfel, o singură introducere a doxorubicinei după RTU a permis reducerea frecvenței recidivelor la pacienții cu tumori primare și nu a influențat frecvența recidivelor la pacienții cu tumori recurente.

Începând cu anii '70 ai secolului XX, se studiază activ diverși imunomodulatori nespecfici pentru profilaxia și tratamentul CVU superficial. Cel mai eficient s-a dovedit a fi vaccinul BCG, obținut în 1921 de către Albert Calmette și Guérin Camille, de la Institutul Pasteur din Franța. Drept premise pentru utilizarea vaccinului BCG la bolnavii de cancer au servit lucrările lui Coley și Pearla. Primul autor a observat regresia tumorii după administrarea vaccinului intratumoral, al doilea – pe materialul de autopsie a demonstrat, că la bolnavii de tuberculoză s-au depistat mai rar maladii canceroase. În anul 1935, Holmgren a fost primul care a vorbit despre vaccinul BCG, ca despre un agent util în lupta împotriva tumorilor maligne ale omului. Însă, din cauza toxicității pronunțate și lipsei de cunoștințe despre mecanismul efectului antitumoral al preparatului, în anii '30, această idee nu s-a bucurat de o răspândire amplă. Abia la sfârșitul anilor '50 și '60, după efectuarea cercetărilor clinice experimentale, a fost posibilă utilizarea vaccinurilor la bolnavii de cancer în scopuri terapeutice. În anul 1976, A. Morales, a comunicat despre primul tratament cu succes a 7 din 9 bolnavi de CVU superficial recidivant, utilizând schema de șase administrări săptămânale intravezicale a vaccinului, simultan cu injecția subcutanată a preparatului [20]. Investigațiile ulterioare au demonstrat, că administrarea intratumorală sau subcutanată a BCG-ului, în combinație cu cea intracavitară, posedă o toxicitate pronunțată și nu duce la ameliorarea rezultatelor tratamentului. De asemenea, s-a demonstrat lipsa eficacității terapiei cu vaccinul BCG, în cazul tumorilor nonuroteliale ale vezicii urinare. Rezultatele lucrărilor fundamentale au fost un impuls pentru studierea mai detaliată a mecanismului de acțiune a vaccinului asupra tumorii. Definitiv, acesta este încă neclar. În prezent, terapia cu vaccinul BCG este considerată un stimulator pleotrop al imunității celulare.

Bacilul este un patogen intracelular obligat. În următoarele 4-6 ore, după ultima administrare a vaccinului BCG, în ciclul de inducție, se înregistrează o piurie masivă, care conține neutrofile și celule mononucleare. Sub influența vaccinului, atât *in vitro* cât și *in vivo*, are loc stimularea activității macrofagilor, a celulelor NK, celulelor B și a diverselor celule T (CD4, CD8). Interesantă este relația dintre expresia citochinelor cu urina și eficacitatea tratamentului efectuat. S-a constatat, că la bolnavii cu concentrații mari de interleukină-2 în urină, în timpul tratamentului cu BCG, răspunsul tumoral este mai pronunțat în comparație cu cel al bolnavilor cu expresie scăzută a citokinei. Sub influența vaccinului *in vivo*, are loc activarea celulelor imuno-competente ale peretelui vezicii urinare, cu generarea populației celulelor asasine BCG activate (celule VAK), a căror structură diferă de celulele limfochine activate (celule LAK).

În tabelul 2 sunt prezentate rezultatele diversilor cercetători, care au efectuat imunoterapia intravezicală cu vaccinul BCG în cazul CVU Ta, T1NXM0. După cum se observă din tabelul 2, au fost analizate rezultatele tratamentului a 1091 de bolnavi. Rata medie a recidivei în grupul RTU VU și în grupul RTU VU + BCG a constituit 61% și, respectiv, 29%. Astfel, procentul de recidive diferă nu cu $\approx 15\%$, ca și în cazul utilizării CTI în regim adjuvant, dar cu 32%. Cu toate acestea, perioada de observare a constituit de la 1 la 7 ani.

Tabelul 2

Autor	Anul	Pacienți	Recidive după RTUV (%)	Recidive după RTUV+BCG(%)	Durata supravegherii (luni)	P
Lamm	1985	57	52	20	30	<0,008
Pagano	1991	133	83	26	21	<0,001
Mecelos	1993	94	59	32	32	<0,05
Yang	1994	97	65	34	70	-
Zhang	1995	160	46	18	12-84	<0,05
Tkaciuk	1996	180	43	13	36	-
Iantorno	1999	146	100	62	50	<0,05

Datele privind influența tratamentului cu vaccinul BCG asupra progresării bolii sunt diferite. Astfel, H.W. Herr susține că, efectuând monitorizarea timp de 6 ani, progresia s-a semnalat la 28% dintre bolnavi, în rezultatul terapiei cu BCG, și la 35% dintre bolnavii din grupul de control; în cazul monitorizării timp de 10 ani, cifrele sunt următoarele: RTU VU+BCG – 38% , RTU – 63% dintre bolnavi [21]. Potrivit datelor altor autori, imunoterapia intravezicală BCG, cât și chimioterapia intravezicală, nu acționează asupra progresării procesului. Potrivit datelor centrului Științific Oncologic „N.N. Blohin” al Academiei Ruse de Științe Medicale, recidive după RTU s-au semnalat la 73,8%, iar după RTU și BCG – la 16,5% dintre pacienți. În calitate de agent intravezical a fost utilizat produsul autohton „Immuron” [22].

În studiile randomizate fundamentale, vaccinul BCG a fost comparat, în ceea ce privește eficiența, cu tiofosfamida, doxorubicina și mitomicina C. Superioritatea BCG față de tiofosfamidă și doxorubicină nu poate fi pusă la îndoială [23]. Au fost efectuate 7 studii randomizate cu privire la comparația eficienței terapiei intravezicale cu BCG și mitomicină C [24, 25, 26, 27, 28, 29, 30]. Rezultatele indică faptul, că atât mitomicina, cât și BCG pot fi utilizate ca agenți intravezicali primari în cazul tumorilor cu grad scăzut și mediu de malignitate, însă în prezența T1G3 sau Tis ar trebui să se acorde prioritate tratamentului cu utilizarea BCG. Studii randomizate ample, privind comparația BCG-ului și chimioterapiei în cazul Tis sunt puține, însă toate acestea confirmă, că BCG constituie o terapie primară. SWOG, comparând BCG-ul și doxorubicina, a semnalat 70% și 60% răspunsuri complete, respectiv, cu cercetarea ulterioară a rezultatelor: în cazul monitorizării timp de 5 ani, aceste cifre s-au redus până la 45% și 18% [31]. Cifre similare prezintă P.U. Malmstrom [32], în evaluarea supraviețuirii nerezidive: 55% și 26% în cazul tratamentului cu BCG și respectiv, cu mitomicină.

Dacă, în ceea ce privește metoda efectuării curei de inducție cu BCG (6 săptămâni), opiniile autorilor coincid, cu referire la cura ulterioară de întreținere, atunci aici fiecare autor pledează pentru metoda sa. A.V. Serioghin și alți. [4] au studiat rezultatele aplicării imunoterapiei de întreținere cu vaccinul BCG-Imuron. Drept indicații pentru imunoprofilaxie au servit tumorile unice sau multiple Ta-1 cu gradul de diferențiere G1-3. În total au fost tratați 89 de pacienți. Tumoarea solitară a fost depistată la 39,4% (35/89), multiplă – la 60,6% (54/89) dintre pacienți. Tuturor pacienților, la prima etapă, li s-a efectuat RTU a pereților vezicii urinare, cu administrarea ulterioară intravezicală unică a preparatului chimic în perioada postoperatorie precoce. Urmează administrarea imunoterapiei intravezicale cu vaccinul BCG de către pacienți, conform metodei standard. Primul grup avea în componența sa 30 de pacienți, care au efectuat o cură de inducție timp de 6 săptămâni. Al doilea grup era format din 31 de pacienți, toți au urmat o cură de inducție și în continuare, câte o instilare pe lună, timp de șase luni. Al treilea grup a înrunit 28 de pacienți, care au urmat o cură cu inducție și cure de întreținere de 3 săptămâni, după 3, 6, 12, 18, 24, 30 și 36 de luni. Durata de monitorizare a constituit 60 de luni. În rezultatul tratamentului efectuat, recidive ale bolii au fost observate în primul grup la 36,3% (11/ 30) dintre pacienți, iar în al doilea – la 32,2% (10/31), în al treilea – 14,2 % (4 / 28) dintre pacienți. Progresia bolii a fost observată la 10% (3/ 30) dintre pacienții din primul grup și la 6,4% (2/31) – în grupul al doilea, în grupul al treilea, progresarea bolii nu s-a observat. Evoluția bolii fără recidive a fost menționată la 63,3% (19/30) dintre pacienții primului grup, la 67,4% (21/31) pacienți din al doilea grup și 85,7% (24/28), în grupul al treilea. Astfel, ei au identificat o diferență nesemnificativă în rezultatele tratamentului pacienților, care au efectuat doar o cură de inducție cu terapia BCG, și la pacienții, care, după cura de inducție, au efectuat un tratament de întreținere o dată pe lună, timp de șase luni. Cu toate acestea, terapia de întreținere, constituită din cure de 3 săptămâni după 3, 6, 12, 18, 24, 30 și 36 de luni, a permis reducerea semnificativă a numărului de recidive și de progresare a bolii.

În ceea ce privește discuția despre terapia cu BCG, opiniile oamenilor de știință din lume converg doar când este vorba de termenul de începere a tratamentului. Contraindicația principală pentru prima administrare a BCG-ului în vezica urinară după intervenție, cu excepția infecției tuberculoase anterior suportate sau a hipersensibilității la preparat, este macrohematuria continuă după RTU a VU. Se consideră, că termenul de 2 săptămâni după intervenție este perioada minimă, după expirarea căruia e posibilă începerea tratamentului. În această perioadă, la majoritatea bolnavilor, în rana postoperatorie apare un val granular, care împiedică pătrunderea masivă a preparatului în sânge. La unii bolnavi, această perioadă ar putea să se prelungească pe un termen nelimitat, din diverse motive, însă începerea instilării în prezența macrohematuriei sau mai devreme decât după 15 zile de la intervenție nu este recomandată. O doză standard, cât și scheme uzuale pentru administrarea vaccinului intravezical, nu există. Doza de BCG pentru o singură instilare variază de la 60 la 150 mg. Modulurile de administrare sunt, de asemenea, diferite. Cel mai frecvent se utilizează cura de inducție de 6 săptămâni, care presupune o instilare pe săptămână a BCG-ului în vezica urinară. Unii cercetători nu se limitează la atât [33], însă majoritatea oamenilor de știință consideră drept pozitivă influența asupra rezultatelor tratamentului pe parcursul curei de întreținere, care, de regulă, începe la 2-3 luni după cursul inițial și continuă cu instilarea lunară a BCG-ului, timp de 6 luni sau pe o perioadă mai îndelungată, 1, 2, 3 ani, în special, dacă tumoarea face parte din grupul cu risc crescut de recidivare și progresare.

Oportunitatea efectuării instilațiilor intravezicale, în caz de recidivă a CVU superficial, constituie o problemă insuficient studiată. Potrivit datelor lui I.V. Bajenov și alții [6], la 134 de pacienți cu diagnosticul de CVU urotelial în stadiul Ta-T1 li s-a efectuat RTU a tumorii VU, urmată de imunoterapia ulterioară cu vaccinul BCG, conform metodicii standard. Recidiva tumorilor a rezultat la 43,3% (58/134 pacienți). Este de remarcat faptul, că frecvența și momentul apariției recidivei tumorii sunt reduse, în medie, în primii 5 ani. Apoi, rata de creștere a numărului de recidive și a termenului de apariție a tumorii crește. La 32 de pacienți li s-a efectuat RTU a tumorii VU și cursul repetat de imunoterapie cu vaccinul BCG. Pe parcursul observării dispensariale timp de 3 ani, apariția recidivei CVU a fost observată la 18 (13,4 %) pacienți. La 26 de bolnavi din grupul de control nu s-a efectuat terapia BCG. Frecvența numărului de recidive ale cancerului VU, în rezultatul RTU și al imunoterapiei locale repetate, s-a redus cu 34,8%, comparativ cu grupul de control, în care s-a efectuat numai după RTU. Astfel, cura repetată de terapie BCG, după RTU a tumorii VU, cu rezultatul pozitiv la prima cură a terapiei, poate fi considerată o profilaxie eficace a recidivelor CVU, la apariția lor după 4-5 ani și mai mult. În cazul dezvoltării recidivei după 0,5-2 ani de la efectuarea tratamentului combinat (RTU+terapia BCG), curele repetate de terapie BCG urmează a fi considerate puțin eficiente și drept terapie combinată e necesar să fie selectată chimioterapia locală prelungită.

Complicațiile terapiei BCG se datorează efectelor locale și sistemice ale vaccinului. În mai mult de 60% din cazuri se depistează cistita. Primele semne ale prezentei complicații apar în decurs de 2-4 ore după administrarea intravezicală a preparatelor, punctul maxim se atinge la 6-10 ore după instilare și scăderea treptată se observă peste 24-48 de ore. Hematuria microscopică și piuria sunt prezente la pacienți practic pe durata întregii perioade de tratament.

Ținând cont de faptul, că ITI cu utilizarea BCG-ului este foarte eficientă, în lume se efectuează diverse studii, care vizează reducerea toxicității preparatului. Acest lucru se realizează prin următoarele metode:

- 1) micșorarea dozei de BCG (până la cea mai scăzută) și majorarea intervalului între administrări;
- 2) terapia combinată cu citochine;
- 3) utilizarea în comun cu agenții chimioterapeutici intravezicali;
- 4) reducerea curei de tratament;
- 5) utilizarea în comun a BCG și a preparatelor cu proprietăți antituberculoză.

O modalitate de reducere a toxicității este micșorarea dozei de BCG. La etapa actuală, se efectuează studii cu privire la evaluarea eficacității și toxicității dozelor reduse și chiar foarte scăzute de BCG. În cadrul CȘOR „N.N. Blohin” s-a realizat studiul comparativ al eficienței terapiei intravezicale cu BCG cu dozele de 50 mg și 100 mg. Analizându-se rezultatele obținute, nu s-au depistat diferențe semnificative în frecvența recidivelor în două grupuri, însă s-a observat o tendință de reducere a frecvenței și prelungirea perioadei de survenire a recidivei la bolnavii, cărora li s-a administrat o doză unică de 100 mg de vaccin BCG [34].

De la sfârșitul anilor '80 ai secolului XX, se utilizează pe scară largă imunoterapia intravezicală (ITI), bazată pe utilizarea citochinelor recombinante sau native. Cel mai bine studiate și amplu utilizate în practică sunt interferonul – a (IFN) și interleuchina-2 (IL 2) recombinante. Utilizând doze mari ale preparatelor, mulți autori au obținut rezultate pozitive în ceea ce privește majorarea perioadelor non recidive [18, 39]. În baza rezultatelor studiului efectuat la ICȘO „Gherțen” din Moscova, s-a demonstrat eficacitatea dozelor mici de realdiron și intron A, la expunerea prelungită a preparatelor în VU. În cazul ITI cu realdiron, recidiva a fost depistată la 20% dintre pacienți. Perioada medie de monitorizare a constituit 28,6 luni. Utilizându-se intronul A, recidive s-au identificat la 10% dintre pacienți, perioada de monitorizare fiind de 13, 8 luni [35].

Potrivit datelor lui S.V. Mișughin și alții [7], imunoterapia intravezicală, cu utilizarea preparatelor recombinante IFN-a-2b, la prima vedere, a demonstrat o eficiență ridicată și absența efectelor toxice. Însă, fiind efectuată analiza retrospectivă după 120 de luni de la tratament, numărul de recidive a crescut până la 54%, fiind comparabil doar cu rezultatele tratamentului chirurgical. În același timp, costul ridicat al preparatului pune la îndoială necesitatea utilizării sale pe scară largă în practica domeniului de ocrotire a sănătății.

Utilizarea vaccinului BCG este foarte eficientă pentru tratamentul adjuvant al CVU neinvaziv, fapt confirmat în perioadele îndelungate de monitorizare. Modificarea dozelor și schemelor de tratament poate reduce numărul de efecte toxice, care limitează utilizarea vaccinurilor în practică. Prețul accesibil al vaccinului Imuron permite folosirea pe scară largă a acestui preparat în tratamentul CVU.

În clinica oncurologică a IO „Gherțen” s-a efectuat un studiu referitor la eficacitatea utilizării intravezicale a IFN-a-2b (Intron A), cu scopul profilaxiei recidivelor a CVU. În studiu au fost incluși 82 de pacienți (bărbați–58, femei–24), vârsta pacienților – 17-80 de ani (media 59,9 ani). La toți pacienții s-a verificat CVU tranzitocelular: G1 – 25,6% (21/82), G2 – 59,8% (49/82), G3 – 14,6% (12/82). Conform stadiului: Ta – 23,2% (19/82), T1 – 76,8% (63/82). Tumorile primar depistate, la 57,3% (47/82), tumorile recidivante, la 42,7% (35/82). La 39% (32/82) au fost tumori multiple, la 61% (50/82) – solitare. La toți pacienții, înainte de imunoterapie, s-a efectuat tratament radical prin intermediul RTUV.

În grupul de control au fost incluși 127 de pacienți cu CVU neinvaziv (85 de bărbați, vârsta medie – 60,7 ani), la care s-a efectuat doar tratament chirurgical. G1 – 30% (38/127), G2 – 52% (66/127), G3 – 18% (23/127). Creșterea tumorală multicentrică s-a înregistrat la 40,2% (51/127), tumori solitare, la 59,8% (76/127).

Durata supravegherii pacienților care au primit imunoterapie a alcătuit de la 12 până la 43 de luni (medie 30,5 luni). Perioada medie până la recidivă a constituit 12,6 luni, durata medie fără recidive – 28,5 luni. Recidive s-au înregistrat la 26,8% (22/82) din pacienți, progresarea procesului (creșterea invazivă în stratul muscular) la 4 (4,9%) dintre ei. Pe parcursul efectuării imunoterapiei intravezicale cu Intron A, nu s-a înregistrat nici o reacție toxică specifică. În grupul de control recidivele s-au diagnosticat la 56,7% (72/127), progresarea procesului, la 29,9% (38/127) din ei. Durata supravegherii a alcătuit de la 15 până la 45 de luni (media – 39,2 luni). Timpul mediu până la apariția recidivei – 6,7 luni. Durata medie a perioadei fără recidivă – 16 luni.

Începând cu anii '90, se publică rezultatele diverselor studii de evaluare a eficacității tratamentului intravezical combinat. În calitate de agenți intravezicali, sunt utilizate diferite citochine și preparate chimice în combinație cu BCG. Obiectivul principal al acestor studii îl constituie reducerea toxicității terapiei BCG, fără a diminua eficiența. În prezent, există rezultate cu privire la utilizarea în comun a BCG-ului și interferonului-a și a terapiei combinate cu BCG și interferonul-a [41, 42]. Conform datelor preliminare, eficacitatea tipurilor de tratament propuse este comparabilă cu eficacitatea BCG-ului cu toxicitate redusă. Pentru terapia combinată s-a folosit adriamicina, mitomicina, epirubicina. Analizându-se rezultatele, s-a identificat eficiența înaltă a terapiei combinate, comparativ cu chimioterapia intravezicală unică cu preparatele corespunzătoare; de asemenea, s-a remarcat toxicitatea mai mică, comparativ cu terapia BCG.

Conform datelor lui A.A. Minici și al. [8] în grupul în care se utilizează imunoterapia combinată, SFR (supraviețuirea fără recidivă) de 3 ani s-a dovedit a fi semnificativ mai mare (78,5%), decât în grupurile, în care se utilizează BCG-ul (62,6%) și IFN α -2b (40,2%). SFR de 3 ani în grupul, în care se utilizează IFN α -2b a fost, conform statisticii, semnificativ mai mică decât în grupurile, în care se utilizează BCG-ul (13,7% contra 68,2%, $p = 0,007$). Progresare a fost observată la 7 (12,0%) dintre bolnavii din primul grup și la 2 (7,0%) dintre pacienții grupului al treilea; în al doilea grup, cazuri de progresare nu s-au semnalat. Frecvența dezvoltării reacțiilor adverse în grupurile în care se utilizează BCG-ul, BCG-ul + IFN α -2b și IFN α -2b a fost, respectiv, 10, 6,7 și 3,4%. Au fost semnalate diferențe semnificativ statistice în frecvența complicațiilor ($p = 0,25$) și în frecvența complicațiilor de gradul II-III de toxicitate ($p = 0,013$) în favoarea grupului BCG + IFN α -2b cu terapia unică BCG.

Cea mai eficientă metodă de imunoterapie intravezicală în studiul realizat a fost combinarea vaccinului BCG și a interferonului α -2b. Terapia unică cu IFN α -2b, în ciuda faptului că a avut cele mai puține complicații, a demonstrat cea mai mică eficiență statistic semnificativă ($p = 0,007$). Combinația de BCG cu IFN α -2b a indicat o toxicitate statistic semnificativ mai mică, în comparație cu terapia unică BCG în ceea ce privește frecvența complicațiilor și a complicațiilor de gradul II- III de toxicitate ($p = 0,025$ și $p = 0,013$, respectiv).

Un interes aparte îl prezintă metoda de instilare intravezicală a vaccinului BCG în scopuri terapeutice și nu profilactice. Conform metodei elaborate de către S.V. Mișughin și alții [9], imunoterapia cu imuron includea 2 cure lunare. Preparatul se administrează 1 dată pe zi, câte 50 mg peste o zi, timp de 11 zile, până la doză totală de curs de 300 mg. Aplicând metoda descrisă mai sus, a imunoterapiei intravezicale cu imuron, ei s-au bazat pe faptul, că răspunsul imun în timpul efectuării tratamentului cu BCG este reacția de hipersensibilitate de tip întârziat (tipul IV). Au fost aplicate principiile de imunizare, în care fragmentarea preparatelor, pe parcursul primei cure este percepută ca o administrare unică a vaccinului, iar reducerea dozei este sumată. Intervalul dintre cure este timpul de formare a răspunsului imun. Administrarea fracționară repetată servește drept reacție de reimunizare, cu formarea răspunsului imun secundar.

Evaluarea rezultatelor eficacității tratamentului a fost efectuată la 2 luni după finalizarea imunoterapiei intravezicale. Regresia completă a tumorii a fost atinsă de 45,5% (10/22) din pacienți: conform metodei standard – 6 bolnavi, conform metodei modificate – 4 pacienți. La 50% (11/22) din pacienți s-a remarcat o regresie parțială, la citoscopie fiind depistate 1-2 tumori reziduale, cu elemente de necroză. Examenul histologic a relevat infiltrarea histo-leucocitară a peretelui VU, modificări necrotice ale tumorii. La un bolnav terapia BCG, conform schemei standard, a fost întreruptă din cauza reacțiilor adverse sub formă de febră hectică cu simptome iritativ pronunțate, care s-au redus după întreruperea tratamentului. Semnele endoscopice de cistită, însoțită de simptome clinice slab pronunțate au fost observate la 90% dintre pacienți. La bolnavii cu regresie parțială s-a efectuat intervenția chirurgicală în volumul RTU a VU într-un timp semnificativ mai scurt. Terapia intravezicală BCG este o metodă foarte eficientă de tratament a mai multor tipuri de CVU superficial și, în unele cazuri, poate servi drept o alternativă a intervenției chirurgicale standard.

Potrivit datelor Grupului Oncologic din California (1988), din 16 pacienți cu tumori papilare recidivante, la 25% (4/16) s-a constatat regresie completă a tumorilor (IFN α -2b recombinat se introducea săptămânal timp de 8 săptămâni). Tot în această lucrare se raportează despre 32% (6/19) regresii complete și 25% (5/19) regresii

incomplete în grupul din 19 pacienți, cu neoplazie intraepitelială (Tis) [14]. Într-un studiu mare multicentric randomizat, eficacitatea imunoterapiei cu IFNa-2b a fost studiată pe un lot de 87 de pacienți, cu carcinoma *in situ*. Preparatul se introducea săptămânal timp de 8 săptămâni, ulterior lunar timp de 12 luni, în doze de 10 mln. ME și 100 mln. ME. În grupul pacienților care au primit imunoterapie cu IFNa-2b în doze de 100 mln. ME regresie completă s-a înregistrat în 43%, parțială – în 23% cazuri. În cazul folosirii a 10 mln. ME de preparat, regresie completă s-a înregistrat în 5%, parțială – în 34% cazuri. Durata remisiei după atingerea efectului pozitiv s-a dovedit a fi egală în ambele grupe (18-37 luni) [17].

Referințe bibliografice

1. А.И. Ролевич и др. Выбор оптимального режима введения доксорубина после ТУР при неинвазивном раке мочевого пузыря. Материалы III Конгресса РООУ, Москва 2008, стр. 112.
2. А.В. Замятин и др. Внутрипузырная химиотерапия неинвазивного рака мочевого пузыря с применением водного раствора тизоля. Материалы III Конгресса РООУ, Москва 2008, стр. 96.
3. И.В. Серегин и др. Однократная инстиляция доксорубина после ТУР при неинвазивном раке мочевого пузыря. Материалы III Конгресса РООУ, Москва 2008, стр. 115.
4. И.В. Серегин и др. Поддерживающая иммунотерапия вакциной БЦЖ после ТУР при неинвазивном раке мочевого пузыря. Материалы III Конгресса РООУ, Москва 2008, стр. 116.
5. А.А. Минич и др. Внутрипузырная иммунотерапия неинвазивного рака мочевого пузыря. Материалы III Конгресса РООУ, Москва 2008, стр. 103.
6. И.В. Баженов и др. Повторная местная иммунотерапия в лечении неинвазивного рака мочевого пузыря. Материалы III Конгресса РООУ, Москва 2008, стр. 84.
7. С.В. Мишугин и др. Внутрипузырная иммуно- и химиотерапия неинвазивного рака мочевого пузыря. Материалы IV Конгресса РООУ, Москва 2009, стр. 103.
8. А.А. Минич и др. Внутрипузырная иммунотерапия неинвазивного рака мочевого пузыря. Материалы III Конгресса РООУ, Москва 2008, стр. 103.
9. И.В. Баженов и др. Повторная местная иммунотерапия в лечении неинвазивного рака мочевого пузыря. Материалы III Конгресса РООУ, Москва 2008, стр. 84.
10. С.В. Мишугин и др. Лечебная БЦЖ-терапия при неинвазивном множественном раке мочевого пузыря. Материалы IV Конгресса РООУ, Москва 2009, стр. 104.
11. Чиссов В.И. и др. Злокачественные новообразования в России в 2001 году (Заболеваемость и смертность). – М., 2003.
12. Chopin D.K. et al. Superficial bladder cancer // *Europ. Urol.* – 2002. – Vol.42. – P. 533-541.
13. Messing E.M. et al. Urothelial tumors of Urinary Tract. – Philadelphia: WB Saunders Company, PA, 1998. – P. 2327-2410.
14. Kurt K. et al. The natural history and the prognosis of tread superficial bladder cancer. EORTC GU Group // *Prog. Clin.Biol. Res.* – 1992. – Vol. 378. – P. 1.
15. Herr H.W. et al. Natural history of superficial bladder tumors: 10_ to 20_yaer follow-up of treated patients // *World J.Urol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 84.
16. Laam D.L. Carcinoma in situ // *Urol. Clin. Noth. Amer.* – 1992. – Vol. 19. – P. 499.
17. Pawinski A. et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer // *J. Urol.* – 1996. – Vol. 156. – P. 1934-1940.
18. Ali-el-dein B. et al. Intravesical epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumors: a randomized prospective study // *J. Urol.* – 1997. – Vol. 158 (I). – P. 68-74.
19. Buffioux C. et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma // *J. Urol.* 1995. – Vol. 153. – P. 934-941.
20. Morales A. et al. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors // *J. Urol.* 1976. Vol. 116. P. 180-183.
21. Herr H.W. et al. Superficial bladder cancer treated with bacillus BCG: a multivariate analysis of factors affecting tumor progression // *J. Urol.* – 1989. – Vol. 141. – P. 22-29.
22. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Романов В.А. // *Урол. и нефрол.* 1995. Т. 5. С. 35-37.
23. Lamm D.L. et al. Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long-term course of superficial tran-sitional cell carcinoma of the bladder // *J. Urol.* – 1995. – Vol. 153(50). – P. 1444-1450.
24. Kreges S. et al. A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus BCG // *J. Urol.* – 1996. – Vol. 156. – P. 962-966.
25. Lamm D.L. BCG in perspective: advances in the treatment of superficial bladder cancer // *Europ. Urol.* – 1995. – Vol. 27 (Suppl 1). – P. 2-8.
26. Malmstrom P.U., Wijkstrom H., Lundholm C. et al. 5_year follow_up of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus BCG in patients with superficial bladder carcinoma. // *Brit. J. Urol.* – 1999. – Vol. 161(4). – P. 1124-1127.

27. Rintala E. et al. Intravesical chemotherapy (MMC) ver-sus immunotherapy (BCG) in superficial bladder cancer // *Europ.Urol.* – 1991. – Vol. 20. – P. 19-25.
28. Vegt P.D. et al. A randomized study of intravesical Mito-mycin C, Bacille Calmette-Guerin Tice and Bacille Calmette-Guerin RIVM treatment in pTa-pT1 papillary carcinoma and carcinoma in situ of the bladder // *J. Urol.* – 1995. – Vol. 153. – P. 939-945.
29. Witjes J.A. et al. Long-term follow-up of an EORTC randomized prospective trial comparing intravesical bacille Calmette-Guerin-RTVM and mitomycin C in superficial bladder cancer. // *Urology.* – 1998. – Vol. 52(3). – P. 403-410.
30. Zhang S. et al. The preventive recurrent results of postoperative intravesical instillation therapy in bladder cancer // *Chung Hua Wai Ko Tsa Chih.* – 1995. – Vol. 33(5). – P. 304-306.
31. Lamm D.L. et al. A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guerin for transitional cell carcinoma of the bladder // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 1205-1209.
32. Xiao Z. et al. Interstitial photodynamic therapy in subcutaneously implanted urologic tumors in rats after intravenous administration of 5-aminolevulinic acid // *Urol. Oncol.* – 2002. – Vol. May-Jun; 7(3). P. 125-132.
33. Zlotta A.R. et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? // *Europ. Urol.* – 2000. – Vol. 37. – P. 470-477.
34. Donnell M.A. et al. Co-administration of interferon-alpha 2B with BCG is effective in patients with superficial bladder cancer previously failing BCG alone // *J. Immunother.* – 1999. – Vol. 22. – P. 463.

Rezumat

Ținând cont de faptul, că majoritatea recidivelor sunt identificate pe parcursul primului an de supraveghere și fiecare tumoră ulterioară recurentă are un mare potențial de a reduce diferențierea și invazia în stratul muscular, a apărut necesitatea efectuării tratamentului suplimentar. Principalele metode de profilaxie a recidivelor și, în anumite indicații, în tratamentul CVU superficial, sunt chimioterapia intravezicală (CTI), imunoterapia intravezicală (ITI), terapia fotodinamică (TFD).

Summary

Because of the fact that the majority of recurrences occurs during the first year of supervision and every next recurrent tumor has high potential to decrease the differentiation and increase the grade of invasion in bladder wall, appeared the necessity of supplementary treatment. The principle methods of profilaxia of recurrences and, in some cases, of treatment of superficial bladder cancer are: intravesical chemotherapy, intravesical immunotherapy and photodynamic therapy.

NEFROSTOMIA PERCUTANĂ ECOGHIDATĂ ÎN OBSTRUCȚIA URETERELOR PROVOCATĂ DE TUMORILE AVANSATE LOCOREGIONAL ALE BAZINULUI MIC

*Boris Duda, Nicolae Ghidirim, Andrei Tripac, Constantin Popescu,
Victor Catrinici, Ion Vladanov*

USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP Institutul Oncologic, Catedra Oncologie și Hematologie

Introducere. Actualitatea temei prezintă interes prin faptul că o bună parte a tumorilor organelor bazinului mic sunt depistate în stadiile locoregional avansate (T_3 - T_4). Datorită acestui fapt, tumorile primare sau cele metastatice – în această regiune obstruează căile urinare (ureterele), provocând ureterohidronefroză, cu diferite grade de insuficiență renală. Pentru restabilirea funcției renale, se impune nefrostomia cu decompresia infrarenală, menajând derivația urinei.

Nefrostomiile lombotomice uneori sunt laborioase și provoacă incomodități bolnavului, urmate de un șir de complicații (hemoragii, procese inflamator-purulente, febră etc.), în ultimul timp tot mai frecvent apar publicații referitoare la nefrostomiile percutane ecoghidate.

Unii autori relatează că metoda de bază și eficientă în drenarea căilor superioare urinare îi aparține anume Nefrostomiei percutane ecoghidate (E.A. Stahovschii, V.A. Cotov, O.A. Voilenco și alții, 2006, or. Sudak, Krâm; Ferdynand Tyloch, Janusz Tyloch, Zdzislaw Boron – *ULTRASON.POL.*, 1994, 4, 1, 95-99; O.B. Теодорович, Первый Российский Конгресс по эндорологии, 4 – 6 июня 2008 г. Москва).

Noi, în baza studiului propriu, încercăm să relatăm rezultatele obținute în Secția Urologie a Institutului oncologic, efectuând nefrostomiile percutane ecoghidate, începând cu anul 2006.

Scopul lucrării. Stabilirea indicațiilor pentru nefrostomia percutană ecoghidată și studierea rezultatelor cu supravegherea postoperatorie imediată și la distanță a bolnavilor.

Materiale și metode. În studiu au fost incluși 71 de bolnavi, dintre care 33 de bărbați și 38 de femei.